



15.06.2023

ADAKVEO® (Crizanlizumab): Widerruf der EU-Zulassung aufgrund fehlender therapeutischer Wirksamkeit

Sehr geehrte Damen und Herren,

Novartis möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- **Die Phase-III-Studie (STAND) mit Adakveo bei Patienten mit Sichelzellkrankheit mit vasookklusiven Krisen bestätigte nicht den klinischen Nutzen.**
- **Folglich ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adakveo nicht mehr positiv und die Marktzulassung in der EU wird widerrufen.**
- **Es sollen keine neuen Patienten mit Adakveo in der EU behandelt werden. Verordnende Ärzte sollen Patienten, die gegenwärtig mit Adakveo behandelt werden, informieren und alternative Behandlungsoptionen mit ihnen besprechen.**

Hintergrundinformationen

Adakveo wurde in der Europäischen Union im Oktober 2020 zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit zugelassen. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist. Zum Zeitpunkt der Zulassung in der EU wurden die Daten, die die Wirksamkeit von Adakveo belegen, aufgrund einer gewissen Unsicherheit über das Ausmaß der Wirksamkeit und Sicherheit von Adakveo nicht als umfassend angesehen. Das Medikament erhielt daher eine Zulassung unter „Besonderen

Bedingungen“. Infolgedessen muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Daten aus der STAND-Studie¹ (CSEG101A2301) vorlegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zu bestätigen.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP²) der EMA bewertete die Ergebnisse der STAND-Studie und kam zu dem Schluss, dass die Studie den klinischen Nutzen von Adakveo nicht bestätigt hat. Insbesondere zeigte die Studie keinen Unterschied zwischen Adakveo (2,49; 95%-KI [1,90; 3,26]) und Placebo (2,30; 95%-KI [1,75; 3,01]) in Bezug auf die jährliche Rate an vasookklusiven Krisen, die im ersten Jahr nach der Randomisierung zu einem Arztbesuch führten. Das Ratenverhältnis betrug 1,08; 95%-KI (0,76; 1,55) bei Crizanlizumab 5,0 mg/kg gegenüber Placebo. Es zeigte sich kein klinischer Nutzen beim wichtigsten sekundären Endpunkt (adjustierte jährliche Rate für VOCs, die zu einem Arztbesuch führten und zu Hause behandelt wurden): Die Raten betragen 4,70; 95%-KI (3,60; 6,14) im Crizanlizumab-Arm mit 5,0 mg/kg gegenüber 3,87; 95%-KI (3,00; 5,01) im Placebo-Arm; das Ratenverhältnis betrug 1,21, 95%-KI (0,87; 1,70) bei Crizanlizumab 5,0 mg/kg gegenüber Placebo.

Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt. Allerdings traten unter Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo höhere Raten an behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen vom Grad ≥ 3 sowie an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf.

Zusätzlich zur STAND-Studie wurden Daten aus anderen Studien, einem Managed-Access-Programm und Real-World-Daten überprüft. Die Studien wiesen jedoch mehrere Einschränkungen, wie z.B. ein einarmiges Studiendesign auf, so dass sie keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Adakveo zuließen und nicht ausreichten, um die negativen Ergebnisse der STAND-Studie zu revidieren.

Da die STAND-Studie den klinischen Nutzen nicht bestätigt hat, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adakveo nicht länger als positiv einzuschätzen ist und die Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ in der EU widerrufen wird.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH per E-Mail (ams.novartis@novartis.com) oder per Fax (0911/273-12985) zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

E-Mail: pharmakovigilanz@pei.de

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.pei.de – Arzneimittelsicherheit – Pharmakovigilanz – Meldeformulare / Online Meldung),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

¹ STAND-Studie mit zwei Dosierungen von Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankheit (NCT03814746)

² Committee for Medicinal Products for Human Use

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

▼Adakveo® unterliegt einer zusätzlichen Überwachung, um eine schnelle Identifizierung von neuen Sicherheitsinformationen zu ermöglichen. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung so bald wie möglich zu melden.

Kontaktinformationen des Unternehmens

Novartis Pharma GmbH

Hausadresse:

Roonstraße 25, 90429 Nürnberg; Telefon: (0911) 273-0, Telefax: (0911) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (0911) 273-12 100 (Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)

Telefax: (0911) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Internet: www.infoservice.novartis.de

Mit freundlichen Grüßen
Novartis Pharma GmbH

gez. Dr. med. André Schmidt
Chief Scientific Officer

gez. Dr. med. Andreas Kreiß
Country Head Novartis Patient Safety & Pharmacovigilance/
Stufenplanbeauftragter